

Rec'd PCT/PTO 21 SEP 2005

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

10/539 614

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Juli 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/058225 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/28, 9/50,
9/48, B05B 13/02, A23L 1/00, 1/275

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011540

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Oktober 2003 (18.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 60 919.5 20. Dezember 2002 (20.12.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RÖHM GMBH & CO.KG [DE/DE]; Kirschenallee,
64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETEREIT, Hans-Ulrich [DE/DE]; Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt (DE). MEIER, Christian [DE/DE]; In der Köhlertanne 89 a, 64295 Darmstadt (DE). ROTH, Ema [DE/DE]; Eberstädter Kirchstrasse 5, 64297 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING COATED PHARMACEUTICALS AND FOOD SUPPLEMENTS WITH CONCENTRATION GRADIENTS IN THE COATING THEREOF

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ÜBERZOGENEN ARZNEIFORMEN UND NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTELN MIT KONZENTRATIONSGRADIENTEN IM ÜBERZUG

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing pharmaceuticals or parts thereof or food supplements or parts thereof, by coating substrates for pharmaceutical uses or for using as food supplements for humans or animals, with a film-forming coating agent mixed with at least one other substance suitable for the cited purposes. The film-forming coating agent and the other substance first constitute separate liquid, sprayable individual portions, and are sprayed by means of at least one spray device - which are provided, individually or together, with at least two separate nozzles for liquids, and have overlapping spray jets - in such a way that the individual portions sprayed out of the separate nozzles mix during the spraying process and the mixture forms a continuous film coating on the substrate, forming the food supplement, the pharmaceutical or the part thereof. The invention is characterised in that the coating agent and the other substance are in a concentration gradient from the inside to the outside.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon, durch Überziehen von Substraten für pharmazeutische Anwendungen oder von Substraten für Anwendungen als Nahrungsergänzungsmittel für Mensch oder Tier mit einem filmbildenden Überzugsmittel, das in Mischung mit mindestens einer weiteren, für die genannten Zwecke geeigneten Substanz vorliegt, wobei das filmbildende Überzugsmittel und die weitere Substanz zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Einzelportionen vorliegen und mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen, so versprüht werden, dass sich die aus den getrennten Düsen versprühten Einzelportionen während des Sprühvorgangs vermischen, das Gemisch auf das Substrat einen durchgehenden Filmüberzug ausbildet, wodurch die das Nahrungsergänzungsmittel, die Arzneiform oder der Teil davon erhalten wird, dadurch gekennzeichnet, dass das Überzugsmittel und die weitere Substanz von innen nach aussen in einem Konzentrationsgradienten vorliegen.

WO 2004/058225 A1

Verfahren zur Herstellung von überzogenen Arzneiformen und Nahrungsergänzungsmitteln mit Konzentrationsgradienten im Überzug

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von überzogenen Arzneiformen und Nahrungsergänzungsmitteln mit Konzentrationsgradienten im Überzug

Stand der Technik

Abletshauser C.B., beschreibt in „*Film coating of pellets with insoluble polymers obtained in situ crosslinking in fluidized bed*“ in *Journal of Controlled Release* 27 (1993), S. 149 – 156, ein Verfahren, bei dem ein filmbildendes Polymer, Natrium-Alginat, in wäßriger Lösung und ein Vernetzungsmittel, z. B. eine CaCl_2 -Lösung oder ein (Meth)acrylat-Copolymer mit tertiären Aminogruppen-Resten (EUDRAGIT E®), gleichzeitig aus zwei getrennten Spraydüsen auf wirkstoffhaltige Pellets aufgesprüht werden. Der Filmauftrag kann z. B. in einem Wirbelschichtgerät mit zwei darin installierten Sprühdüsen erfolgen. Das Verfahren ist gegenüber einem sequentiellen Auftrag beider Komponenten im Ergebnis annähernd gleichwertig, erbringt jedoch den Vorteil der Zeitersparnis.

WO 00/05307 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Überzugs- und Bindemittels für orale oder dermale Arzneiformen bestehend aus (a) 35 - 98 Gew.-% eines Copolymers, bestehend aus radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Estern der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren, die funktionelle tertiäre Ammoniumgruppen aufweisen und (b)

1 - 50 Gew.-% eines Weichmachers sowie 1 - 15 Gew.-%, eines Emulgators mit einem HLB-Wert von mindestens 14 wobei die Komponenten (a), (b) und (c) mit oder ohne Zusatz von Wasser und gegebenenfalls unter Zusatz eines pharmazeutischen Wirkstoffs und weiterer üblicher Zuschlagstoffe miteinander vermengt werden und das Überzugs- und Bindemittel durch Schmelzen, Gießen, Ausstreichen oder Aufsprühen hergestellt wird, wobei das Copolymer (a) in Pulverform mit einer mittleren Teilchengröße von 1 - 40 µm eingebracht wird.

Als Zusatzstoffe können Pigmente eingearbeitet werden. In der Regel dispergiert man Aluminium- oder Eisenoxidpigmente. Übliche Einsatzmengen für Pigmente liegen zwischen 20 und 60 Gew.-%, bezogen auf die Polymermischung. Wegen des hohen Pigmentbindevermögens können jedoch auch Mengen bis zu 100 Gew.-% verarbeitet werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt das Hinzufügen von Pigmenten in konzentrierter Form als Endschicht. Der Auftrag erfolgt als Pulver oder aus wäßriger Suspension mit 5 - 30 % Feststoffgehalt durch Sprühen. Die notwendige Menge ist niedriger als bei der Einarbeitung in die Polymerschicht und beträgt 0,1 - 2 % bezogen auf das Gewicht der Arzneiform.

EP-A 0 848 960 beschreibt ein Haft- und Bindemittel für dermale oder transdermale Therapiesysteme bestehend aus (a1) 55 - 99,9 Gew.-% eines (Meth)acrylatcopolymer aus strukturellen und funktionellen Monomeren, wobei die funktionellen Monomeren tertiäre oder quaternäre Aminogruppen aufweisen, (a2) 0,1 - 45 Gew.-% eines säuregruppenhaltigen Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren oder Copolymeren und (b) 25 - 80 Gew.-%, bezogen auf die Summe von (a1) und (a2), eines Weichmachers. Die Herstellung eines transdermalen Therapiesystems kann erfolgen, indem ein pharmazeutischer

Wirkstoff durch Beschichtung oder durch Sprühen oder Bestreichen von Lösungen, Dispersionen, Suspensionen oder Schmelzen eines Haft- und Bindemittels und anschließendes Trocknen bzw. Abkühlen eingearbeitet wird

Aufgabe und Lösung

Es besteht ein ständiger Bedarf an Formulierungen für Arzneiformen oder Teilen davon, mit deren Hilfe auf neue oder bekannte Wirkstoffe mit speziellen Freigabeprofilen verabreicht werden können. Mischüberzüge aus zwei oder mehr untereinander interaktiver Komponenten haben sich als hilfreich und sehr flexibel erwiesen. So kann die z. B. Wirkstofffreigabe von (Meth)acrylat-Copolymer-Überzügen durch den Zusatz von Stoffen wie organischen Säuren oder Emulgatoren erheblich beeinflusst und in gewünschten Bereichen gesteuert werden. Ebenso sind Mischungen aus zwei (Meth)acrylat-Copolymer-Typen mit für sich genommen sehr unterschiedlichen Freigabeprofilen bekannt, die in Kombination neue Anwendungen eröffnen.

Ein Nachteil vieler dieser Kombinationen besteht unter anderem darin, daß Unverträglichkeiten der Komponenten untereinander oder Unverträglichkeiten mit dem in der Arzneiform enthaltenen Wirkstoff auftreten können.

Es wurde als Aufgabe gesehen, ein Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen bereitzustellen, daß es ermöglicht die Eigenschaften von Mischüberzügen aus miteinander interaktiven, d. h. sich gegenseitig beeinflussenden Komponenten zu nutzen, dabei aber Probleme mit Unverträglichkeiten weitgehend zu mindern oder zu vermeiden.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein
Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder
Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

durch Überziehen von Substraten für pharmazeutische Anwendungen oder von
Substraten für Anwendungen als Nahrungsergänzungsmittel für Mensch oder
Tier mit einem filmbildenden Überzugsmittel, das in Mischung mit mindestens
einer weiteren, für die genannten Zwecke geeigneten Substanz vorliegt,

wobei das filmbildende Überzugsmittel und die weitere Substanz zunächst
voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Einzelportionen in Form einer
Lösung oder Dispersion vorliegen und

mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen
über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren
Sprühstrahlen überlappen,

so versprüht werden, daß sich die aus den getrennten Düsen versprühten
Einzelportionen während des Sprühvorgangs vermischen, das Gemisch auf das
Substrat auftrifft und darauf nach dem Abdampfen der Flüssigkeit einen
durchgehenden Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform, das
Nahrungsergänzungsmittel oder der Teil davon erhalten wird,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Mengen der Einzelportionen während des Sprühvorgangs so variiert
werden, daß das Überzugsmittel und die weitere Substanz bezogen auf den
getrockneten Filmüberzug von innen nach außen in einem
Konzentrationsgradienten vorliegen.

Ausführung der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon

durch Überziehen von Substraten für pharmazeutische Anwendungen mit einem filmbildenden Überzugsmittel, das in Mischung mit mindestens einer weiteren, für die genannten Zwecke geeigneten Substanz vorliegt,

wobei das filmbildende Überzugsmittel und die weitere Substanz zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Einzelportionen in Form einer Lösung oder Dispersion vorliegen und

mittels einer oder mehrerer Sprühhvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen,

so versprüht werden, daß sich die aus den getrennten Düsen versprühten Einzelportionen während des Sprühvorgangs im Sprühnebel vermischen, das Gemisch auf das Substrat auftrifft und darauf nach dem Abdampfen der Flüssigkeit einen durchgehenden Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform, das Nahrungsergänzungsmittel oder der Teil davon erhalten wird,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Mengen der Einzelportionen während des Sprühvorgangs so variiert werden, daß das Überzugsmittel und die weitere Substanz bezogen auf den

getrockneten Filmüberzug von innen nach außen in einem Konzentrationsgradienten vorliegen.

Filmbildendes Überzugsmittel

Unter filmbildenden Überzugsmitteln sind im Sinne der Erfindung alle pharmazeutisch gebräuchlichen polymeren Überzugsmittel zu verstehen, wie z. B. Cellulosederivate oder (Meth)acrylat-Copolymere. Das filmbildende Überzugsmittel kann abgesehen von der weiteren Substanz, mit der die Gradientenmischung erzeugt wird, noch weitere pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z. B. Weichmacher und/oder einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten. Das filmbildende Überzugsmittel kann in Form einer organischen Lösung oder bevorzugt in Form einer Dispersion vorliegen.

Bevorzugt ist das filmbildende Überzugsmittel ein (Meth)acrylat-Copolymer.

(Meth)acrylat-Copolymere

(Typen EUDRAGIT® L, S, FS und NE)

Das (Meth)acrylat-Copolymere besteht zu 40 bis 100, bevorzugt zu 45 bis 99, insbesondere zu 85 bis 95 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und kann 0 bis 60, bevorzugt 1 bis 55, insbesondere 5 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomere mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest enthalten.

In der Regel addieren sich die genannten Anteile zu 100 Gew.-%. Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung oder Veränderung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10,

z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinylisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Hydroxyethylmethacrylat oder Hydroxyethylacrylat enthalten sein.

C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein (Meth)acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest kann z. B. Acrylsäure, bevorzugt jedoch Methacrylsäure sein.

Weiterhin geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L100-55).

EUDRAGIT® L ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Methylmethacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® L 30D ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® L.

EUDRAGIT® L100-55 ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® L 30-55 ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® L 100-55.

Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

Besonders gut geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS).

EUDRAGIT® FS ist ein Copolymer aus 25 Gew.-%, Methylmethacrylat, 65 Gew.-% Methylacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® FS 30 D ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® FS.

Geeignet sind z. B. neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® NE).

EUDRAGIT® NE ist ein Copolymer aus 30 Gew.-% Ethylacrylat und 70 Gew.-% Methylmethacrylat.

Die Copolymere werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden.

Dies kann durch einfaches Brechen extudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

Insbesondere bei Mischung mit weiteren Pulvern oder Flüssigkeiten kann der Einsatz von Pulvern vorteilhaft sein. Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Typ EUDRAGIT® mit mittlerem Gehalt an Methacrylsäure

Geeignet sind ebenfalls anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 34 Gew.-% Methacrylsäure und/oder Acrylsäure, 20 bis 69 Gew.-% Methylacrylat und 0 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und gegebenenfalls 0 bis 10 Gew.-% weiteren vinylisch copolymerisierbaren Monomeren, mit der Maßgabe, daß die Glasstemperatur des Copolymers nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60 °C beträgt. (Typ EUDRAGIT® mit mittlerem Gehalt an Methacrylsäure).

Das Copolymer setzt sich insbesondere zusammen aus radikalisch polymerisierten Einheiten von

20 bis 34, bevorzugt 25 bis 33, besonders bevorzugt 28 bis 32 Gew.-% Methacrylsäure oder Acrylsäure, bevorzugt ist Methacrylsäure,

20 bis 69, bevorzugt 35 bis 65, besonders bevorzugt 35 bis 55 Gew.-% Methylacrylat und gegebenenfalls

0 bis 40, bevorzugt 5 bis 35, besonders bevorzugt 15 bis 35 Gew.-% Ethylacrylat zusammen, mit der Maßgabe, daß die Glasstemperatur des Copolymers (ohne Weichmacherzusatz) nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60, bevorzugt 40 bis 60, besonders bevorzugt 45 bis 55 °C beträgt.

Das (Meth)acrylat-Copolymer besteht bevorzugt in wesentlichen bis ausschließlich aus den Monomeren Methacrylsäure, Methylacrylat und Ethylacrylat in den oben angegebenen Mengenanteilen. In der Regel addieren sich die genannten Anteile zu 100 Gew.-%. Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung oder Veränderung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5

Gew.-% weiterer vinyllisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Methylmethacrylat, Butylmethacrylat, Butylacrylat oder Hydroxyethylmethacrylat enthalten sein.

Kationische (Meth)acrylat-Copolymere

Typen EUDRAGIT® E / EPO

Das (Meth)acrylat-Copolymer setzt sich aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest zusammen.

Geeignete Monomere mit funktionellen tertiären Aminogruppen sind in US 4 705 695, Spalte 3, Zeile 64 bis Spalte 4, Zeile 13 aufgeführt. Insbesondere zu nennen sind Dimethylaminoethylacrylat, 2-Dimethylaminopropylacrylat, Dimethylaminopropylmethacrylat, Dimethylaminobenzylacrylat, Dimethylaminobenzylmethacrylat, (3-Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat, Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat, (3-Diethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat und Diethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat. Besonders bevorzugt ist Dimethylaminoethylmethacrylat.

Der Gehalt der Monomere mit tertiären Ammoniumgruppen im Copolymeren kann vorteilhafterweise zwischen 20 und 70 Gew.-%, bevorzugt zwischen 40 und 60 Gew.-% liegen. Der Anteil der C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure beträgt 70 - 30 Gew.-%. Zu nennen sind Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein geeignetes (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen kann z. B. aus 20 - 30 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 30 Gew.-% Butylmethacrylat und 60 - 40 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut sein.

Ein konkret geeignetes handelsübliches (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen ist z. B. aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat, 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut (EUDRAGIT® E100).

Das (Meth)acrylat-Copolymere kann in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten werden. Es kann vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in geeignete Teilchengrößenbereich gebracht werden.

Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Die mittlere Teilchengröße der Pulver kann wie folgt bestimmt werden:

- Durch Luftstrahlsiebung zur einfachen Aufteilung des Mahlproduktes in wenige Fraktionen. Diese Methode ist in diesem Meßbereich etwas ungenauer als die Alternativen.
- Eine weitere gut geeignete Meßmethode ist die Laserbeugung zur Bestimmung der Korngrößenverteilung. Handelsübliche Geräte erlauben die Messung in Luft (Fa. Malvern S3.01 Partikelsizer) oder bevorzugt in flüssigen Medien (Fa. LOT, Galai CIS 1). Voraussetzung für die Messung in

Flüssigkeiten ist, das sich das Polymer darin nicht löst oder die Teilchen auf eine andere Weise während der Messung verändern. Ein geeignetes Medium ist z. B. eine stark verdünnte (ca. 0,02%ige) wäßrige Polysorbat 80 Lösung.

- Mindestens 70, bevorzugt 90 % der Teilchen bezogen auf die Masse (Masseverteilung) können bevorzugt im Größenbereich von 1 - 40 µm liegen.

Bevorzugt sind (Meth)acrylat-Copolymere mit einem mittleren Teilchendurchmesser muß im Bereich zwischen 1 und 40, bevorzugt zwischen 5 und 35, insbesondere zwischen 10 und 20 µm liegen. (Typ EUDRAGIT® EPO).

Typen EUDRAGIT® RS/RL

Entsprechende (Meth)acrylat-Copolymere sind z. B. aus EP-A 181 515 oder aus DE-PS 1 617 751 bekannt. Es handelt sich um unabhängig vom pH-Wert lösliche oder quellbare Polymerisate, die für Arzneimittelüberzügen geeignet sind. Als mögliches Herstellungsverfahren ist die Substanzpolymerisation in Gegenwart eines im Monomergemisch gelösten radikalbildenden Initiators zu nennen. Ebenso kann das Polymerisat auch mittels Lösungs- oder Fällungspolymerisation hergestellt werden. Das Polymerisat kann auf diese Weise in Form eines feinen Pulvers erhalten werden, was bei der Substanzpolymerisation durch Mahlen, bei Lösungs- und Fällungspolymerisation z. B. durch Sprühtrocknung erreichbar ist.

Das (Meth)acrylat-Copolymer, setzt sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und

15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammen.

Bevorzugte C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure sind Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat, Butylmethacrylat und Methylmethacrylat.

Als (Meth)acrylat Monomer mit quaternären Ammoniumgruppen wird 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid besonders bevorzugt.

Ein entsprechendes Copolymer, kann z. B. aus 50 - 70 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 40 Gew.-% Ethylacrylat und 7 - 2 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid aufgebaut sein.

Ein konkret geeignetes Copolymer enthält 65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid aufgebaut sein (EUDRAGIT® RS).

Ein weiteres geeignetes (Meth)acrylat-Copolymer kann z. B. aus 85 bis weniger als 93 Gew.-% C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und mehr als 7 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest aufgebaut sein. Derartige (Meth)acrylat-Monomere sind handelsüblich und werden seit langem für retardierende Überzüge verwendet.

Ein konkret geeignetes Copolymer enthält z. B. 60 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 10 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid (EUDRAGIT® RL).

Die weitere Substanz

Die weitere Substanz im Sinne der Erfindung ist eine Substanz, die sich in irgendeiner Weise unverträglich mit dem filmbildenden Überzugsmittel, dem in der Arzneiform enthaltenen Wirkstoff und/oder mit der Umgebung der Arzneiform verhält. Die weitere Substanz kann z. B. eine Säure, eine Base, ein Weichmacher, ein Trennmittel, ein Pigment, ein Stabilisator, ein Antioxidanz, ein weiteres filmbildendes Überzugsmittel oder ein pharmazeutischer Wirkstoff oder eine Mischung davon sein. Die weitere Substanz liegt in Form einer Lösung oder Dispersion vor.

Anwendungen

Allgemeines Anwendungsbeispiel 1:

Ein säureempfindlicher Wirkstoff ist unverträglich mit (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend anionische Gruppen, soll aber einem Polymerüberzug diese Typs erhalten.

Die anionischen Gruppen bewirken in der Dispersion einen relativ niedrigen pH-Wert z. B. von 2,5 bis 3,0. Dieser bewirkt an sich bereits eine chemische Instabilität des Wirkstoffs. Dieser Effekt kann durch die Neutralisation der sauren Gruppen verhindert werden. Eine zur Anhebung des pHs notwendige Neutralisation hebt jedoch die erforderliche Magensaftresistenz der Arzneiform auf. Eine dem Stand der Technik entsprechende Isolierschicht aus einem neutralen Polymer, z. B. Hydroxypropylmethylcellulose, würde einen hohen Produktionsaufwand und eine umfangreiche Analytik erfordern. Durch das erfindungsgemäße Prinzip wird eine Stabilisierung des Wirkstoffs und zugleich die gewünschte Magensaftresistenz mit nur einer Überzugsschicht erreicht. Dies stellt eine erhebliche Vereinfachung dar.

Ein Substrat, das einen säureempfindlichen Wirkstoff enthält, kann in diesem Fall mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend anionische Gruppen ist überzogen werden, welche ganz oder teilweise neutralisiert sind.

Als weitere Substanz setzt man (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend anionische Gruppen ist, ein, welches nicht oder geringer als das erstgenannte neutralisiert ist, überzieht, wobei die Konzentration der weiteren Substanz von innen nach außen zunimmt.

Ein Substrat, das einen säureempfindlichen Wirkstoff enthält, kann in diesem Fall auch mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend anionische Gruppen, und einer Base überzogen werden.

Als weitere Substanz setzt man die Base bzw. die wäßrige Lösung der Base ein, wobei die Konzentration der Base von innen nach außen abnimmt. Typische Basen sind wäßrige Lösungen von anorganischen Basen wie z. B. Ammoniak, Alkali- oder Erdalkalihydroxiden, wie NaOH oder KOH, oder organische Basen wie z. B. Triethanolamin.

In der unmittelbaren Umgebung des säureempfindlichen Wirkstoffs sind in beiden Fällen die anionischen Gruppen neutralisiert, so daß der Wirkstoff nicht beeinträchtigt wird. Nach außen hin liegt das anionische (Meth)acrylat-Copolymer zunehmend im nicht neutralisierten Zustand vor und kann so z. B. eine magensaftresistente Wirkung entfalten, ohne daß eine schädliche Wechselwirkung mit dem Wirkstoff stattfindet.

Der säureempfindliche Wirkstoff kann z. B. ein Protein, ein Peptid oder ein Protonenpumpenblocker, z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Lanzoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol sein.

Allgemeines Anwendungsbeispiel 2:

Ein alkaliempfindlicher Wirkstoff ist unverträglich mit (Meth)acrylat-Copolymer enthaltend kationische Gruppen, soll aber einem Polymerüberzug diese Typs erhalten.

Die kationischen Gruppen bewirken in der Dispersion einen relativ hohen pH-Wert z. B. von 8,0 bis 9,0. Dieser bewirkt an sich bereits eine chemische Instabilität des Wirkstoffs. Dieser Effekt kann durch die Neutralisation der basischen Gruppen verhindert werden. Eine zur Senkung des pHs notwendige Neutralisation verändert jedoch die gewünschte pH-abhängige Freisetzungsscharakteristik der Arzneiform. Eine dem Stand der Technik entsprechende Isolierschicht aus einem neutralen Polymer, z. B. Hydroxypropylmethylcellulose, würde einen hohen Produktionsaufwand und eine umfangreiche Analytik erfordern. Durch das erfindungsgemäße Prinzip wird eine Stabilisierung des Wirkstoffs und zugleich die gewünschte pH-abhängige Freisetzungsscharakteristik mit nur einer Überzugsschicht erreicht. Dies stellt eine erhebliche Vereinfachung dar.

Ein Substrat, das einen alkaliempfindlichen Wirkstoff enthält, kann in diesem Fall mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend kationische Gruppen, ist überzogen werden, welche ganz oder teilweise neutralisiert sind.

Als weitere Substanz setzt man ein (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend kationische Gruppen, ein, welches nicht oder geringer als das erstgenannte neutralisiert ist, überzieht, wobei die Konzentration der weiteren Substanz von innen nach außen zunimmt.

Ein Substrat, das einen alkaliempfindlichen Wirkstoff enthält, kann in diesem Fall auch mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das ein (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend kationische Gruppen, und einer Säure überzogen werden.

Als weitere Substanz setzt man die Säure bzw. die wäßrige Lösung der Säure ein, wobei die Konzentration der Säure von innen nach außen abnimmt. Typische Säuren sind wäßrige Lösungen anorganischer Säuren wie HCL, H_2SO_4 , Phosphorsäuren, organischer Säuren wie z. B. Essigsäure, Milchsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure etc..

In der unmittelbaren Umgebung des alkaliempfindlichen Wirkstoffs sind die kationischen Gruppen neutralisiert, so daß der Wirkstoff nicht beeinträchtigt wird. Nach außen hin liegt das kationische (Meth)acrylat-Copolymer zunehmend im nicht neutralisierten Zustand vor und kann so z. B. zu einer raschen Freisetzung des Wirkstoffs im Magen beitragen, ohne daß eine schädliche Wechselwirkung mit dem Wirkstoff stattfindet.

Der alkaliempfindliche Wirkstoff kann z. B. ein Analgetikum, ein Antihistaminikum, ein Protein, oder ein Peptid sein. Der alkaliempfindliche Wirkstoff kann z. B. Acetylsalicylsäure, Ranitidin oder Famotidin oder deren Salz oder ein Stereoisomer davon sein.

Allgemeines Anwendungsbeispiel 3:

Ein gegenüber einem Pigment empfindlicher Wirkstoff, soll mit einem mit diesem Pigment gefärbten Polymerüberzug versehen werden.

Ein Substrat, das einen pigmentempfindlichen Wirkstoff enthält, mit einem Gradienten aus einem (Meth)acrylat-Copolymer ist, welches kein oder für den Wirkstoff nur unkritische Mengen eines Pigmentes enthält, überzogen werden.

Als weitere Substanz setzt man ein Pigment in einer für den Wirkstoff schädlichen Menge ein, das gegebenenfalls auch in Mischung mit einem (Meth)acrylat-Copolymer vorliegen kann, wobei die Konzentration des Pigments von innen nach außen zunimmt, ohne daß eine schädliche Wechselwirkung mit dem Wirkstoff stattfindet.

In der unmittelbaren Umgebung des alkaliempfindlichen Wirkstoffs sind die kationischen Gruppen neutralisiert, so daß der Wirkstoff nicht beeinträchtigt wird. Nach außen hin liegt das kationische (Meth)acrylat-Copolymer zunehmend im nicht neutralisierten Zustand vor und kann so z. B. zu einer raschen Freisetzung des Wirkstoffs im Magen beitragen.

Der pigmentempfindliche Wirkstoff kann z. B. Acetylsalicylsäure oder Ascorbinsäure sein.

Substrate

Die Substrate für pharmazeutische Anwendungen können z. B. Wirkstoffkristalle, wirkstoffhaltige Kerne, Kerne ohne Wirkstoff, Granulate, Tabletten, Pellets oder Kapseln sein. Diese können von regelmäßiger oder unregelmäßiger Form sein.

Die Größe von Granulaten, Pellets oder Kristallen liegt zwischen 0,01 und 2,5 mm, die von Tabletten zwischen 2,5 und 30,0 mm. Kapsel bestehen z. B. aus Gelatine, Stärke oder Cellulosederivaten.

Die Substrate können eine biologisch aktive Substanz (Wirkstoff) bis zu 95 % sowie weitere pharmazeutische Hilfsstoffe bis zu 99,9 Gew.-% enthalten.

Übliche Herstellungsverfahren sind direktes Verpressen, Verpressen von Trocken-, Feucht- oder Sintergranulaten, Extrusion und anschließende Ausrundung, feuchte oder trockene Granulation oder direkte Pelletierung (z.B. auf Tellern) oder durch Binden von Pulvern (Powder layering) auf wirkstofffreie Kugeln (Nonpareilles) oder wirkstoffhaltige Partikeln.

Neben dem Wirkstoff können weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten sein, wie z. B. Bindemittel, wie Zellulose und deren Derivate, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Feuchthaltemittel, Zerfallsförderer, Gleitmittel, Sprengmittel, (Meth)acrylate, Stärke und deren Derivate, Zucker Solubilisatoren oder andere.

Sprühvorrichtung

Als Sprühvorrichtung können solche mit zwei oder mehreren Zweistoffdüsen oder eine oder mehreren Dreistoffdüsen eingesetzt bzw. verwendet werden.

Bei einer Zweistoffdüse oder einer Dreistoffdüse ist jeweils eine der Düsenöffnungen für Druckluft zur Zerstäubung der gleichzeitig versprühten Flüssigkeit belegt. Die weitere bzw. die beiden weiteren Sprühdüsen dienen zum Ausstoß des jeweiligen filmbildenden Überzugsmittels. Zur Ausführung des

Verfahrens benötigt man daher entweder zumindest zwei Zweistoffdüsen, wobei je eine das erste filmbildende Überzugsmittel und die Flüssigkeit mit der weiteren Substanz versprüht oder eine Dreistoffdüse, die beide gleichzeitig versprüht.

Die Fördermengen der versprühten Flüssigkeiten lassen sich unabhängig voneinander durch die Einstellung von Parametern wie z. B. der Pumpenleistungen bzw. den Sprühdruck und/oder die Luftfördermengen beeinflussen. Im Prinzip können die Einstellungen der Sprühvorrichtungen manuell, während des Sprühvorgangs vorgenommen werden. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, ist es bevorzugt die Fördermengen der versprühten Flüssigkeiten beeinflussenden Parameter mittels festgelegter Programme z. B. auf elektronischem Wege zu steuern bzw. zu regeln.

Beispiele für handelsübliche Sprühvorrichtungen sind z. B. die Sprühpistole Pilot SIL XII, (Zweifach-Zweistoffdüse; Hersteller Fa. Walther, Wuppertal, Deutschland), das Modell „Concentric Dual-Feed Nozzle“ (Dreistoffdüse, Hersteller Fa. ShinEtsu, Japan) oder Modell 946-S15 (Dreistoffdüse, Hersteller Fa. Düsen Schlick GmbH, D-96253 Untersiemau, Deutschland).

Sprühauftrag

Der Sprühauftrag erfolgt mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen.

Das filmbildende Überzugsmittel und versprühbare Form der weiteren Substanz werden so versprüht, daß sich die Einzelportionen während des Sprühvorgangs vermischen, das Gemisch auf das Substrat auftrifft und darauf nach dem

Abdampfen der Flüssigkeit einen durchgehenden Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform oder der Bestandteil einer Arzneiform erhalten wird,

Die Mengen der Einzelportionen werden während des Sprühvorgangs so variiert, daß das Überzugsmittel und die weitere Substanz bezogen auf den getrockneten Filmüberzug von innen nach außen in einem Konzentrationsgradienten vorliegen. Da bei ist nicht zwingend notwendig, daß sich der Gradient über die gesamte Schichtdicke des Überzugs erstreckt.

Um eine gute Mischung zu gewährleisten erfolgt das simultane Versprühen bevorzugt bei einem jeweiligen Sprühdruck im Bereich von 0,6 bis 2,0, bevorzugt von 0,8 bis 1,5 bar.

Der Sprühauftrag kann z. B. in einem Trommel-Coater, einem Dragierkessel, einem Wirbelschichtgerät oder einem Sprühsichter erfolgen.

Der Sprühauftrag kann mittels von Hand geführter Sprühvorrichtungen erfolgen. Bessere und reproduzierbarere Resultate werden jedoch meist mittels fest installierter Sprühvorrichtungen erzielt, so daß diese bevorzugt sind.

Gradienten

Im Sinne der Erfindung können unterschiedliche Gradienten auf unterschiedliche Weise erzeugt werden.

Der Gradient kann z. B. linear ausgeführt sein und sich über die gesamte Schichtdicke erstrecken. Die Konzentration des filmbildenden Überzugsmittels steigt konstant, die Konzentration der weiteren Substanz nimmt konstant ab oder umgekehrt.

Der Gradient kann linear sein, sich aber nur über einen Teil der Schichtdicke z. B. 10 bis 90 % der Schichtdicke erstrecken, wobei sich der Gradient in inneren Bereich der Schicht, im mittleren Bereich der Schicht oder im äußeren Bereich der Schicht befinden. Dies wird erreicht indem die weitere Substanz nur zeitweise in steigender oder abnehmender Menge versprüht wird, während das filmbildende Überzugsmittel während des ganzen Sprühvorgang versprüht wird. Im Falle, daß die weitere Substanz ein weiteres filmbildendes Überzugsmittel ist, kann dieses an Anfang, am Ende des Sprühvorgangs oder in der Mitte des Sprühvorgangs zeitweise auch alleine versprüht werden.

Der Gradient kann z. B. nicht linear ausgeführt sein.

Die Konzentration des filmbildende Überzugsmittel steigt z. B. exponentiell oder mit anderer Funktion an, die Konzentration der weitere Substanz nimmt exponentiell oder mit anderer Funktion ab oder umgekehrt.

Der Gradient kann z. B. stufenweise ausgeführt sein.

Die Konzentration des filmbildende Überzugsmittel steigt stufenweise , die Konzentration der weitere Substanz nimmt stufenweise ab oder umgekehrt.

Die Variation die versprühten Mengen der Einzelportionen kann z. B. dadurch erreicht werden, indem eine Einzelportion in konstanter Menge versprüht wird, während die andere Einzelportion über die Zeit in steigenden Mengen oder in abnehmenden Mengen versprüht werden. Ebenso kann z. B. auch eine Einzelportion in steigender Menge versprüht werden, während von der anderen Einzelportion eine abnehmende Menge versprüht wird.

Dem Fachmann ist offensichtlich, daß die genannten Gradiententypen nur beispielhaft angeführt sind und sich in mannigfaltiger Weise kombinieren oder abändern lassen.

Gerätschaften

Besonders bevorzugt zur Ausführung des Verfahrens sind Trommelcoater, Dragierkessel, Wirbelschichtgeräte oder Sprühsichter, enthaltend als Sprühvorrichtung eine oder mehrere, insbesondere fest installierte, Dreistoffdüsen.

Überzogene Nahrungsergänzungsmittel oder Arzneiformen

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens sind überzogene Arzneiformen oder Teile von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon, herstellbar bzw. erhältlich. Die versprühten Einzelportionen werden dabei während des Sprühauftrags in Bruchteilen von Sekunden miteinander vermischt und bilden durch das praktisch gleichzeitige einhergehende Abdampfen des Wassers eine Polymermatrix auf der Oberfläche der Substrate. Die erhaltene molekulare Matrixstruktur dürfte daher von einer Matrixstruktur, die entsteht wenn beide filmbildende Überzugsmitteln bereits vor dem Versprühen in einer Polymerdispersion enthalten ist, verschieden sein. Trotz dieses Unterschieds werden bei der Qualität des Überzugs, z. B. Glanz oder Gleichmäßigkeit, keine Beeinträchtigungen im Vergleich zu konventionellen Verfahren festgestellt.

Dispersionen

Das filmbildenden Überzugsmittel liegt bevorzugt in Form von versprühbaren Dispersionen vor. Die Dispersionen können z. B einen

Feststoffgehalt von 10 bis 60, bevorzugt 20 bis 40 Gew.-% (Meth)acrylat-Copolymer enthalten. Im Wasser fein verteilt liegen die (Meth)acrylat-Copolymere in Form von Teilchen mit Teilchengrößen im Bereich von z. B. 5 nm – 30 µm vor. Die Dispersionen sind für sich jeweils stabil. Bei Wasserentzug durch Trocknung nach dem Sprühen, vereinen sich die Teilchen und ergeben durchgehende (Meth)acrylat-Copolymer-Überzüge auf dem jeweiligen Substrat.

Pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe

Weichmacher: Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Propylenglykol, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Diethylsebacat, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat. Übliche Einsatzmengen liegen zwischen 1 und 20, bevorzugt 2 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

Emulgatoren

Sofern Emulgatoren in den Überzugsmitteln enthalten sind, sollen sie toxikologisch unbedenklich sein. Für Pharmazeutika werden im Prinzip nichtionische Emulgatoren bevorzugt.

Geeignete Emulgatorklassen sind ethoxylierte Fettsäureester oder -ether, ethoxylierte Sorbitanether, ethoxylierte Alkylphenole, Glycerin- oder Zuckerester oder Wachsderivate

Geeignete Emulgatoren sind zum Beispiel Polyoxyethylenglycerinmonolaurat, Polyoxyethylenglycerinmonostearat, Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen(25)oxypropylenmonostearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.-octylphenol, Polyoxyethylen-20-cetylether, Polyethylenglykol(1000)monocetylether, ethoxyliertes Rizinusöl, Polyoxyethylensorbitol-Wollwachs-Derivate, Polyoxyethylen(25)propylenglykolstearat, Polyoxyethylensorbitester Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol und Polyoxyethylen-20-cetylether.

Trockenstellmittel (Antihafmittel): Trockenstellmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

Trennmittel (Formtrennmittel)

Beispiele für Trennmittel sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachse und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat, Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

Weitere Hilfsstoffe: Hier sind z. B. Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten werden kann. Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe können z. B. in Mengen von 0,001 Gew.-% bis 200 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 100, besonders bevorzugt 5 bis 50 Gew.-% bezogen auf das Copolymere vorliegen.

BEISPIELE

Beispiele für Spühlösungen, die erfindungsgemäß eingesetzt werden können:

Sprühflüssigkeit 1:

EUDRAGIT® L 30 D-55	300g
(Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure)	
1 N Natronlauge	250g
Wasser	1050g

Herstellung:

Natronlauge (NaOH) wird unter Rühren in die mit Wasser verdünnte EUDRAGIT® Dispersion gegeben und bis zur Lösung gerührt. Der pH-Wert ist ca. 5,5.

Sprühflüssigkeit 2:

EUDRAGIT® L 30 D-55	300g
1 N Natronlauge	250g
Pigmentsuspension	750g
Wasser	300g

Herstellung:

Natronlauge wird unter Rühren in die mit Wasser verdünnte EUDRAGIT® Dispersion gegeben und bis zur Lösung gerührt. Danach wird die Pigmentsuspension unter Rühren zugesetzt. Der pH-Wert ist ca. 6.

Zusammensetzung der Pigmentsuspension:

Talkum	100g
Titandioxid	50 g
Farbpigment	50 g
Polyethylenglycol 6000	50 g
Tri-Natriumcitrat-5,5 hydrat	62 g
Antischaummittel	1 g
Wasser	687g

Herstellung:

Die Feststoffe werden mittels Homogenisators in Wasser dispergiert.

Sprühflüssigkeit 3:**Polymerdispersion**

EUDRAGIT® E PO	12,0 g
(Copolymer aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat 35 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat mit einer mittleren Teilchengröße von 15 µm)	
Natriumlaurylsulfat	11,2 g
Stearinsäure	1,8 g
Wasser	85,0 g
Summe	100,0 g

Sprühflüssigkeit 4:**E 100 Lösung aus Ringbuch**

EUDRAGIT® E 100	5,5 g
Aceton	43,1 g
Isopropanol	51,4 g
Summe	100,0 g

Sprühflüssigkeit 5:

0,1 N Salzsäure

Sprühflüssigkeit 6:

Natrium Citratlösung, 10 %ig in Wasser

Sprühflüssigkeit 7:

EUDRAGIT® L30 D-55 Sprühsuspension

a.) farblos

EUDRAGIT® L 30 D-55	49,4 g
Triethylcitrat	3,0 g
Talkum	7,4 g
Antischaumemulsion	0,1 g
Dem. Wasser	40,1 g
Summe	100,0 g

b.) z. B. pigmenthaltige EUDRAGIT ® L30 D-55 Sprühsuspension

Zusammensetzung der Pigmentsuspension:

Talkum	10,7 g
Titandioxid	5,3 g
Farbpigment	5,3 g
Polyethylenglycol 6000	5,3 g
Antischaummittel	0,1 g
Wasser	73,3 g
Summe	100,0 g

Herstellung:

Die Feststoffe werden mittels Homogenisators in Wasser dispergiert und anschließend in die Polymerdispersion eingerührt

Sprühflüssigkeit 8:

Redispergiertes EUDRAGIT® L100-55

a.)

EUDRAGIT® L 100-55	30,0 g
1 N NaOH	10,0 g
dem. Wasser	60,0 g
Summe	100,0 g

b.) pigmenthaltige Sprühsuspension mit EUDRAGIT® L 100-55 redispergiert.
Siehe Rezeptur Pigmentsuspension aus Sprühflüssigkeit 7b.)

Sprühflüssigkeit 9:

Sprühsuspension von EUDRAGIT® NE 30 D (Copolymer aus 70 Gew.-%
Methylmethacrylat und 30 Gew.-% Ethylacrylat)

a.) farblos

EUDRAGIT® NE 30 D	41,7 g
Talkum	12,5 g
Dem. Wasser	45,8 g
Summe	100,0 g

Sprühflüssigkeit 10:

Sprühsuspension aus EUDRAGIT® RL/RS 30 D

a) farblos

EUDRAGIT® RL 30 D oder -RS 30 D	46,3 g
Triethylcitrat	2,8 g
Syloid 244 FP	4,2 g

Antischaumemulsion	0,1 g
Dem. Wasser	46,6 g
Summe	100,0 g

b.) pigmenthaltige Sprühsuspension mit EUDRAGIT® L 100-55 redispergiert.
Siehe Rezeptur Pigmentsuspension aus Sprühflüssigkeit 7b.)

Sprühflüssigkeit 11:

Sprühsuspension aus Hydroxypropylcellulose (HPMC)

Methocel® E 5 Premium	10,0 g
Dem. Wasser	90,0 g
Summe	100,0 g

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

durch Überziehen von Substraten für pharmazeutische Anwendungen oder von Substraten für Anwendungen als Nahrungsergänzungsmittel für Mensch oder Tier mit einem filmbildenden Überzugsmittel, das in Mischung mit mindestens einer weiteren, für die genannten Zwecke geeigneten Substanz vorliegt,

wobei das filmbildende Überzugsmittel und die weitere Substanz zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Einzelportionen in Form einer Lösung oder Dispersion vorliegen und

mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen,

so versprüht werden, daß sich die aus den getrennten Düsen versprühten Einzelportionen während des Sprühvorgangs vermischen, das Gemisch auf das Substrat auftrifft und darauf nach dem Abdampfen der Flüssigkeit einen durchgehenden Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform, das Nahrungsergänzungsmittel oder der Teil davon erhalten wird,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Mengen der Einzelportionen während des Sprühvorgangs so variiert werden, daß das Überzugsmittel und die weitere Substanz bezogen auf den getrockneten Filmüberzug von innen nach außen in einem Konzentrationsgradienten vorliegen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Substrate für pharmazeutische Anwendungen Wirkstoffkristalle, wirkstoffhaltige Kerne, Tabletten, Granulate, Pellets, Kapseln oder Teile von Kapseln sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das filmbildende Überzugsmittel ein Cellulosederivat oder ein (Meth)acrylat-Copolymer ist, welches gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten kann.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß , dadurch gekennzeichnet, daß die weitere Substanz eine Säure, eine Base, ein Weichmacher, ein Trennmittel, ein Pigment, ein Stabilisator, ein Antioxidanz, ein weiteres filmbildendes Überzugsmittel oder ein pharmazeutischer Wirkstoff oder eine Mischung davon ist.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Substrat, das einen säureempfindlichen Wirkstoff enthält, mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer enthaltend anionische Gruppen ist, welche ganz oder teilweise neutralisiert sind, und einer weiteren Substanz, die ein (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend anionische Gruppen ist, welches nicht oder geringer als das erstgenannte neutralisiert ist, überzieht, wobei die Konzentration der weiteren Substanz von innen nach außen zunimmt.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Substrat, das einen säureempfindlichen Wirkstoff enthält, mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer enthaltend anionische Gruppen ist und einer weiteren Substanz, die eine Base ist, überzieht, wobei die Konzentration der Base von innen nach außen abnimmt.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß der säureempfindliche Wirkstoff ein Protein, ein Peptid oder ein Protonenpumpenblocker ist.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Omeprazol, Esomeprazol, Lanzoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol ist

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Substrat, das einen alkaliempfindlichen Wirkstoff enthält, mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer ist, enthaltend Amino-Gruppen, welches ganz oder teilweise neutralisiert ist und einer weiteren Substanz, welche ein (Meth)acrylat-Copolymer ist, enthaltend Amino-Gruppen, welches nicht oder geringer als das erstgenannte neutralisiert ist, überzieht, wobei die Konzentration der weiteren Substanz von innen nach außen zunimmt.
10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Substrat, das einen alkaliempfindlichen Wirkstoff enthält, mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer ist, enthaltend Amino-Gruppen und einer weiteren Substanz, welche ein Säure ist, überzieht, wobei die Konzentration der Säure von innen nach außen abnimmt.
11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß der alkaliempfindliche Wirkstoff ein Analgetikum, Antihistaminikum, ein Protein, ein Peptid ist.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Acetylsalicylsäure, Ranitidin oder Famotidin oder deren Salz oder ein Stereoisomer davon ist.

13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Substrat, das einen gegenüber einem Pigment empfindlichen Wirkstoff enthält, mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel überzieht, das ein (Meth)acrylat-Copolymer ist, welches kein oder für den Wirkstoff nur unkritische Mengen des Pigmentes enthält, und einer weiteren Substanz, welche ein Pigment in einer für den Wirkstoff schädlichen Menge ist und gegebenenfalls wiederum in Mischung mit einem (Meth)acrylat-Copolymer vorliegen kann, wobei die Konzentration des Pigments von innen nach außen zunimmt.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der pigmentempfindlichen Wirkstoff Acetylsalicylsäure oder Ascorbinsäure ist.
15. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Substrat mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer ist und 10 bis 50 Gew.-% eines Weichmachers enthält, und einer weiteren Substanz, die ein (Meth)acrylat-Copolymer ist und keinen oder weniger als 10 Gew.-% eines Weichmachers enthält, überzieht, wobei die Konzentration der weiteren Substanz von innen nach außen zunimmt.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Substrat um wirkstoffhaltige Granulate, Pellets oder Wirkstoffkristalle handelt.

17. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Sprühvorrichtung zwei oder mehrere Zweistoffdüsen oder einer oder mehrere Dreistoffdüsen eingesetzt werden.
18. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Sprühauftrag in einem Trommel-Coater, einem Dragierkessel, einem Wirbelschichtgerät oder einem Sprühsichter erfolgt.
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Sprühauftrag mittels fest installierter Sprühvorrichtungen erfolgt.
20. Arzneiform oder Teil einer Arzneiform, Nahrungsergänzungsmittel oder Teil davon, herstellbar nach einem Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19.
21. Trommelcoater, Dragierkessel, Wirbelschichtgerät oder Sprühsichter, geeignet zur Ausführung eines Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19, enthaltend als Sprühvorrichtung eine oder mehrere Dreistoffdüsen
22. Verwendung einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen zur Ausführung eines Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11540

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/28 A61K9/50 A61K9/48 B05B13/02 A23L1/00
A23L1/275

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K B05B A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/05307 A (ROTH ERNA ;MEIER CHRISTIAN (DE); ROEHM GMBH (DE); PETEREIT HANS UL) 3 February 2000 (2000-02-03) cited in the application page 3-4 page 10-13 page 18 page 29-32 claims 1-3 --- -/-	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

14 April 2004

Date of mailing of the International search report

21/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kardas-Llorens, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/11540

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ABLETSHAUER C B ET AL: "FILM COATING OF PELLETS WITH INSOLUBLE POLYMERS OBTAINED IN SITU CROSSLINKING IN FLUIDIZED BED" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 27, 1993, pages 149-156, XP009025431 ISSN: 0168-3659 cited in the application page 150 page 152 page 155	1-22
X	GB 1 576 075 A (UNION CARBIDE AUSTRALIA) 1 October 1980 (1980-10-01) Alle Zeichen claim 1	21,22
X	EP 1 240 826 A (WISSLER ERHARD) 18 September 2002 (2002-09-18) paragraph '0001!; claim 1	21,22
X	US 6 378 789 B1 (SEAMAN JR CHARLES E ET AL) 30 April 2002 (2002-04-30) column 1; claim 1	21,22
A	DE 39 21 403 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) 8 February 1990 (1990-02-08) claims 1-10	1-22
A	EP 0 519 870 A (SPIRIG AG) 23 December 1992 (1992-12-23) page 2 -page 3; claims 1-24	1-20
X		21,22
A	US 4 433 076 A (OSTERWALD HERMANN ET AL) 21 February 1984 (1984-02-21) column 1; examples 1-5	1-22
A	US 5 292 522 A (HANS-ULRICH PETEREIT ET AL) 8 March 1994 (1994-03-08) column 6; claims 1-5; examples 1-3	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11540

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0005307	A	03-02-2000	DE 19918435 A1 AT 230426 T AU 4781599 A BR 9912353 A CA 2338750 A1 CN 1307613 T DE 59903917 D1 WO 0005307 A1 EP 1098935 A1 ES 2190226 T3 JP 2002521393 T PL 345581 A1 SK 792001 A3 TR 200100196 T2 US 2003220413 A1 US 6624210 B1	27-01-2000 15-01-2003 14-02-2000 17-04-2001 03-02-2000 08-08-2001 06-02-2003 03-02-2000 16-05-2001 16-07-2003 16-07-2002 17-12-2001 07-01-2002 21-06-2001 27-11-2003 23-09-2003
GB 1576075	A	01-10-1980	AU 509400 B2 AU 2413377 A DE 2716091 A1 JP 54090451 A NZ 183857 A	08-05-1980 12-10-1978 20-10-1977 18-07-1979 24-10-1980
EP 1240826	A	18-09-2002	EP 1240826 A2	18-09-2002
US 6378789	B1	30-04-2002	AU 6811901 A CA 2410870 A1 EP 1286782 A2 JP 2003534899 T WO 0191910 A2	11-12-2001 06-12-2001 05-03-2003 25-11-2003 06-12-2001
DE 3921403	A	08-02-1990	HU 52965 A2 AT 400297 B AT 159989 A CH 678917 A5 DE 3921403 A1 FR 2633517 A1 GB 2220142 A ,B IT 1230167 B JP 2048521 A NL 8901655 A	28-09-1990 27-11-1995 15-04-1995 29-11-1991 08-02-1990 05-01-1990 04-01-1990 14-10-1991 19-02-1990 16-01-1990
EP 0519870	A	23-12-1992	EP 0520119 A1 AT 142490 T CA 2071319 A1 DE 59207094 D1 DK 519870 T3 EP 0519870 A1 US 5711967 A	30-12-1992 15-09-1996 18-12-1992 17-10-1996 13-01-1997 23-12-1992 27-01-1998
US 4433076	A	21-02-1984	DE 3049179 A1 CH 650923 A5 JP 57130924 A	29-07-1982 30-08-1985 13-08-1982
US 5292522	A	08-03-1994	DE 3920082 A1 AT 93386 T DD 295086 A5 DE 59002445 D1	07-03-1991 15-09-1993 24-10-1991 30-09-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11540

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5292522	A	EP 0403959 A1	27-12-1990
		HU 64865 A2	28-03-1994
		JP 2960482 B2	06-10-1999
		JP 3031218 A	12-02-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11540

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/28 A61K9/50 A61K9/48 B05B13/02 A23L1/00
A23L1/275

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K B05B A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00/05307 A (ROTH ERNA ;MEIER CHRISTIAN (DE); ROEHM GMBH (DE); PETEREIT HANS UL) 3. Februar 2000 (2000-02-03) in der Anmeldung erwähnt Seite 3-4 Seite 10-13 Seite 18 Seite 29-32 Ansprüche 1-3 ----- -/-	1-22

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. April 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/04/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kardas-Llorens, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11540

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	<p>ABLETSHAUER C B ET AL: "FILM COATING OF PELLETS WITH INSOLUBLE POLYMERS OBTAINED IN SITU CROSSLINKING IN FLUIDIZED BED" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, Bd. 27, 1993, Seiten 149-156, XP009025431 ISSN: 0168-3659 in der Anmeldung erwähnt Seite 150 Seite 152 Seite 155</p>	1-22
X	<p>GB 1 576 075 A (UNION CARBIDE AUSTRALIA) 1. Oktober 1980 (1980-10-01) Alle Zeichen Anspruch 1</p>	21,22
X	<p>EP 1 240 826 A (WISSLER ERHARD) 18. September 2002 (2002-09-18) Absatz '0001!; Anspruch 1</p>	21,22
X	<p>US 6 378 789 B1 (SEAMAN JR CHARLES E ET AL) 30. April 2002 (2002-04-30) Spalte 1; Anspruch 1</p>	21,22
A	<p>DE 39 21 403 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) 8. Februar 1990 (1990-02-08) Ansprüche 1-10</p>	1-22
A	<p>EP 0 519 870 A (SPIRIG AG) 23. Dezember 1992 (1992-12-23) Seite 2 -Seite 3; Ansprüche 1-24</p>	1-20
X		21,22
A	<p>US 4 433 076 A (OSTERWALD HERMANN ET AL) 21. Februar 1984 (1984-02-21) Spalte 1; Beispiele 1-5</p>	1-22
A	<p>US 5 292 522 A (HANS-ULRICH PETEREIT ET AL) 8. März 1994 (1994-03-08) Spalte 6; Ansprüche 1-5; Beispiele 1-3</p>	1-22

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11540

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0005307	A	03-02-2000	DE 19918435 A1	27-01-2000
			AT 230426 T	15-01-2003
			AU 4781599 A	14-02-2000
			BR 9912353 A	17-04-2001
			CA 2338750 A1	03-02-2000
			CN 1307613 T	08-08-2001
			DE 59903917 D1	06-02-2003
			WO 0005307 A1	03-02-2000
			EP 1098935 A1	16-05-2001
			ES 2190226 T3	16-07-2003
			JP 2002521393 T	16-07-2002
			PL 345581 A1	17-12-2001
			SK 792001 A3	07-01-2002
			TR 200100196 T2	21-06-2001
			US 2003220413 A1	27-11-2003
			US 6624210 B1	23-09-2003
GB 1576075	A	01-10-1980	AU 509400 B2	08-05-1980
			AU 2413377 A	12-10-1978
			DE 2716091 A1	20-10-1977
			JP 54090451 A	18-07-1979
			NZ 183857 A	24-10-1980
EP 1240826	A	18-09-2002	EP 1240826 A2	18-09-2002
US 6378789	B1	30-04-2002	AU 6811901 A	11-12-2001
			CA 2410870 A1	06-12-2001
			EP 1286782 A2	05-03-2003
			JP 2003534899 T	25-11-2003
			WO 0191910 A2	06-12-2001
DE 3921403	A	08-02-1990	HU 52965 A2	28-09-1990
			AT 400297 B	27-11-1995
			AT 159989 A	15-04-1995
			CH 678917 A5	29-11-1991
			DE 3921403 A1	08-02-1990
			FR 2633517 A1	05-01-1990
			GB 2220142 A ,B	04-01-1990
			IT 1230167 B	14-10-1991
			JP 2048521 A	19-02-1990
			NL 8901655 A	16-01-1990
EP 0519870	A	23-12-1992	EP 0520119 A1	30-12-1992
			AT 142490 T	15-09-1996
			CA 2071319 A1	18-12-1992
			DE 59207094 D1	17-10-1996
			DK 519870 T3	13-01-1997
			EP 0519870 A1	23-12-1992
			US 5711967 A	27-01-1998
US 4433076	A	21-02-1984	DE 3049179 A1	29-07-1982
			CH 650923 A5	30-08-1985
			JP 57130924 A	13-08-1982
US 5292522	A	08-03-1994	DE 3920082 A1	07-03-1991
			AT 93386 T	15-09-1993
			DD 295086 A5	24-10-1991
			DE 59002445 D1	30-09-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11540

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5292522 A		EP 0403959 A1	27-12-1990
		HU 64865 A2	28-03-1994
		JP 2960482 B2	06-10-1999
		JP 3031218 A	12-02-1991